MITKÄ SAIRAUDET TULEE HUOMIOIDA JA MITEN ENNEN LAPSETTOMUUSHOITOJA JA RASKAUTTA

Helena Tinkanen
Tays, Naistenklinikka



IKÄ JA INFERTILITEETTI



<u>Vanhuus ei tule yksin, vaan tuo vaivat mukanaan</u> (suomalainen sanalasku):

Obesiteetti, diabetes, hypertensio, metabolinen oireyhtymä, cardiovaskulaariset sairaudet, syöpä

Myös nuorilla on kroonisia sairauksia jotka vaikuttavat hedelmällisyyteen

OBESITEETTI



Ylipainoon liittyy ovulaatiohäiriöt ja anovulatorinen infertiliteetti

OR raskaudelle 50% matalampi kuin normaalipainoisella (**Shah 2011**)

HBA1c ei ole riittävä , vaan sokerirasituksen 2 tunnin arvo

Jos riskitekijöitä (sukurasitus, GDM, PCOS, hypertonia, hyperlipidemia)

jo BMI **>25 kg/m2** suositellaan verensokerin tai OGTTn tutkimista kaikissa ikäryhmissä (**Segev 2011**)

OBESITEETTI

Tarkista myös muut mahdolliset **liitännäissairaudet**:
hypertonia, hyperlipidemia, hepatopatia

Hoito:

- Laihdutus ja liikunta
- **Ylipainoinen PCOS nainen**:
  - *metformiini 3 kuukauden ajan annoksella 2gr/pv voi palauttaa ovulaation (Morin-Papunen 2011)*

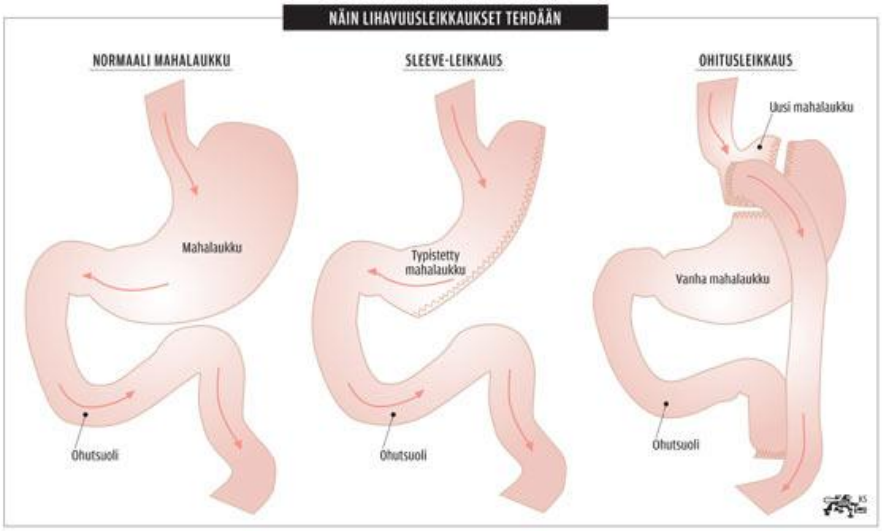
Foolihappolisä ennen raskaussuunnitelmia

BMI raja lapsettomuushoitoihin on 35kg/m2

BMI>40 kg/m2, harkitse bariatrista kirurgiaa

BARIATRINEN KIRURGIA

- Painon laskun myötä spontaani fertiliteetti saattaa palata
- Nuoresta asti obeeseilla PCOS naisilla huonompi raskausennuste verrattuna myöhemmin hankittuun lihavuuteen (Gosman 2010)
- Suurin painon lasku tapahtuu **<u>puolen vuoden</u>** sisällä, ja vuoden kuluttua tilanne on tasaantunut



BARIATRINEN KIRURGIA

Raskautta ei **suositella vuoteen** leikkauksesta

- Ketoosi – riski raskaudelle

Substituutiolääkitys

- kalsium, rauta, rasvaliukoiset vitamiinit, B12-vitamiini,foolihappo

IVF hoito: raskaustulot hyviä (**varo OHSS**)

Raskausaikana seuranta:

- Veren sokeri,
- Vatsavaivat - suolen tukkeutumisen tai sisäisen herniaation riski
- Dumping oire - liiallinen insuliinivaste - hypoglykemia



OBEESIN MIEHEN HEDELMÄLLISYYS

Ylipaino korreloi

- negatiivisesti siittiötiheyteen ja siittiömäärään (p=0.02), siittiöiden liikkuvuuteen (p=0.005) ja testosteronitasoon (p=0.04) ja inhibiiniB tasoon (p=0.04)
- positiivisesti estradiolitasoon (p< 0.005).
- 15% painolasku riitti parantamaan parametreja ja suurimmilla pudottajilla parametrit normaalistuivat (**Hakonsen Reprod Health 2011)**

Bariatrinen kirurgia

- 6 + 3 potilaalla azoo/oligozoospermia (diFerga 2005, Sermondade 2011)
- 20 potilasta – ei muutosta spermaparametreissä (Reis, 2010)

HYPERTENSIO

Verenpaineläääke:

- ACE estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat vaihdettava muuhun valmisteeseen

Jos vaikeahoitonen tai diabetekseen liittyvä

- Munuaisen toiminta (krea, kreatiini clearance)
- Silmänpohjat
- EKG

ASA, jos raskaustesti positiivinen?



HYPERLIPIDEMIA

<u>Statiineja</u> ei suositella raskausaikana – lopetus 3 kk ennen mahdollista raskautta

- Eläinkokeissa teratogeenisiä
- Ihmisillä enemmän malformaatioita lipofiilisillä (simavastatin, lovastatin) kuin hydrofiilisillä (pravasatin)
- Statiinien teratogeeninen riski on pieni (64 potilasta, 64 verrokkia)(Tafuchi 2008)

Fibraatit, ezetimibi,nikotiinihappo, kolestyramiini, fibraatit turvallisia

Sydämen läppäviat

Mekaaninen läppä

- Warfariini (jos annos <5mg) tai LMWH raskausaikana

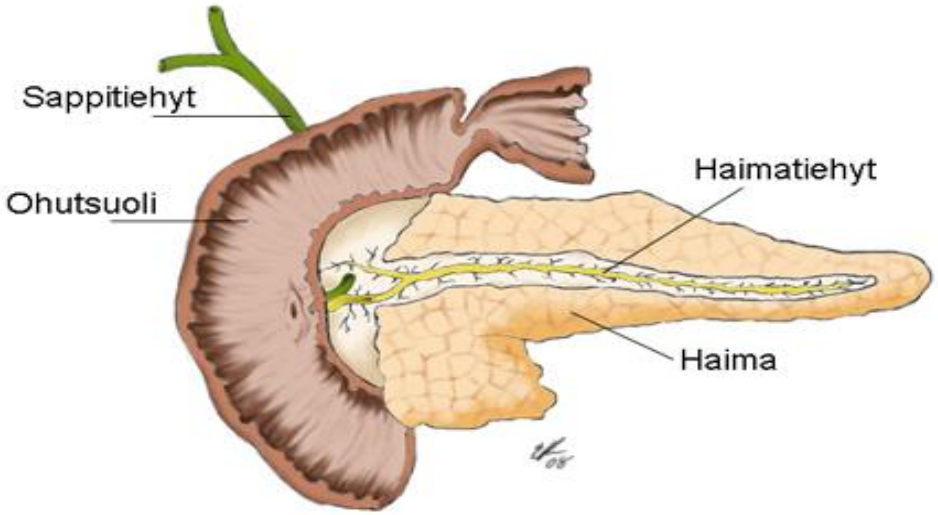
Bioläppä

- ei antikoagulaatiotarvetta
- Vaatii seurantaa.

Marfanin syndrooma

- ei raskautta, jos aortan tyvi > 4cm halkaisijaltaan

DIABETES



INSULIINIHOITOINEN DIABETES

Tasapainossa oleva sairaus ei vaikuta naisen hedelmällisyyteen (HBA1c <7.0)

- Huomioi mahdollinen munuaisinsuffisienssi, hypertonia, retinopatia, kilpirauhasfunktio
- Foolihappolisä 4mg

Lapsettomuushoidoissa progesteronilääkitys lisää insuliinin tarvetta

INSULIINIHOITOINEN DIABETES

Miehellä

- diabeettinen neuropatia voi häiritä erektiota ja ejakulaatiota ja johtaa retrograadiseen ejakulaatioon

- oksidatiivinen stressi - siittiöiden DNAn fragmentoituminen (La Vignera 2011)

Tablettihoitoinen diabetes

Metformiini mahdollinen

Usein siirtyminen insuliiniin, tai yhdistelmä

Sulfonyyliureat eivät ole suositeltavia ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana

HEMATOLOGISET SAIRAUDET



VUOTOTAIPUMUS

Von Willebrand yleisin

Ei vaikuta hedelmällisyyteen

Jos IVF suunnitteilla ja anamneesi herättää epäilyn, tutki hemofiliapaketti

POIKKEAVA TULOS TÄRKEÄ TIETÄÄ ENNEN MUNASOLUKERÄYSTÄ:

- Von Willebrand tyyppi (1,2 vai 3)
- Ajankohtainen vW tekijän taso
- Hematologin konsultaatio
- Ennen toimenpidettä ja tarvittaessa sen jälkeen lääkitys; **desmopressiini tai Hemate**

TROMBOFILIA

Ei selkeästi altista infertiliteetille:

- **Casadei L. FS 2010**:
  - Case-control study: 100 NUD infertiliteetistä kärsivää naista, 200 naista, joilla sp.raskaus ja synnytys
  - Tutkittiin: **FV Leiden mutaatio, protrombin A20210G mutaatio, MTHFR C677T**
  - Ei eroa prevalensseissa

TROMBOFILIA JA TULOKSETTOMAT HOIDOT

Qublan H Hum Fertil 2008:

- 83 naista, joille tehty >3 tuloksetonta IVF hoitoa ja joilla todettiin ainakin yksi trombofilia
- 42 sai 40mg enoxapariinia/pv ja 41 NaCl 0.9%/pv alkionsiirrosta alkaen

	enoxapariiniryhmä	kontrollit
Impl.rate	20.9%	6.1%
Raskaus/siirto	31%	9.6%
Synnytys	23,8%	2.8%

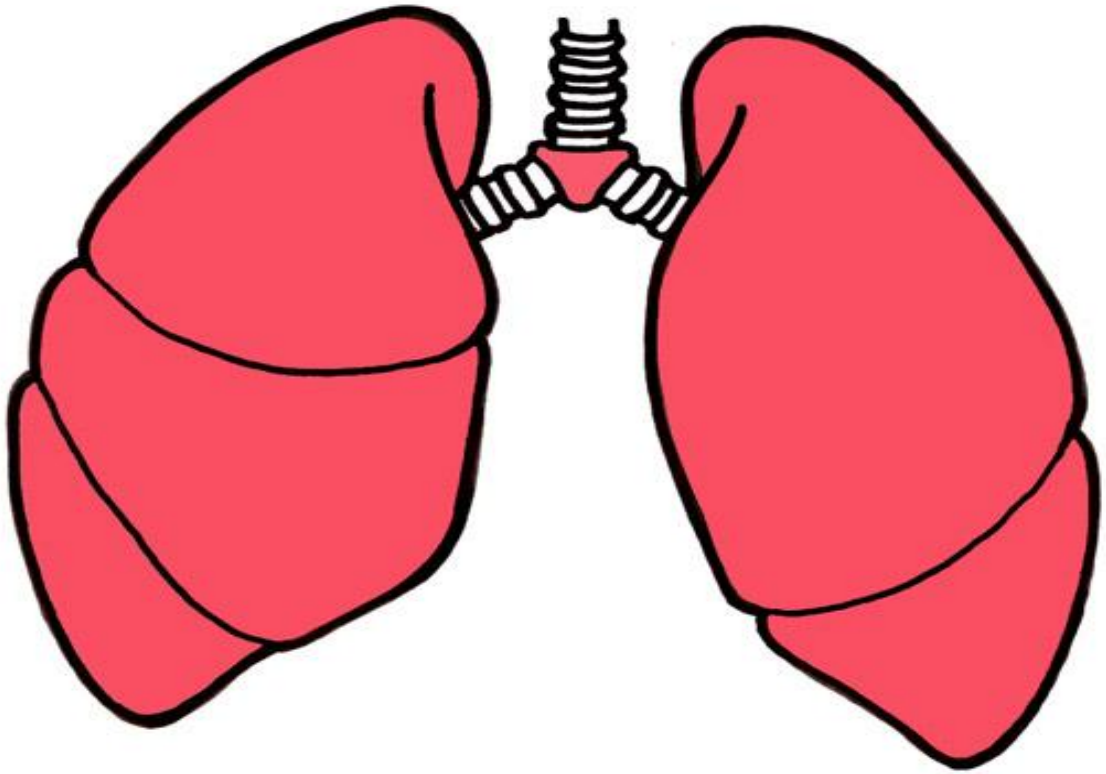
- Keskenmenoja enemmän plaseboryhmässä
- Ei eroja komplikaatioissa

TROMBOFILIA

Jos potilaalla on todettu trombofilia ja kyseessä on ensimmäinen hoito:

- Vältä liian voimakasta stimulaatiota; huomioi lisääntynyt trombiriski
- Alkion siirron jälkeen LMWH (enoxapariini 40mg tai dalteparіini 5000IU), kunnes OHSS riski on ohi ja jos raskaus alkaa hoidon kesto ratkaistaan trombofilian perusteella
- LMWH jatkuu alkuraskaudesta alkaen jos
  - *Anamneesissa ei tukoksia, mutta on todettu ATIII puutos tai trombofilioiden yhdistelmä ,*
  - *Anamneesissa tukos joka liittynyt raskauteen, e-pillereihin, obesiteettiin tai todettuun perinnölliseen trombofiliaan*

HENGITYSELINTEN SAIRAUDET JA ALLERGIAT



ASTMA JA HEINÄNUHA

Astman yhteys alentuneeseen hedelmällisyyteen on tutkimuksien mukaan mahdollinen, mutta ei merkittävä

Astmalääkkeet eivät ole kontraindisoituja raskausaikana

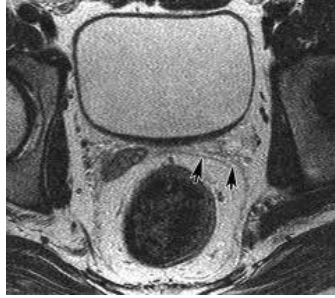
Sheiner E, J Matern Fetal Neonatal Med 2005

- Astmaatikoilla enemmän lapsettomuushoitoja OR 1.6, 95%CI 1.3-2.1, p<0.001

Tata LJ Am J Epidemiol 2007

- Astmaatikoilla, allergista ihottumaa tai heinänuhaa sairastavilla ei todettu hedelmällisyydessä eroa terveisiin kontrolleihin verrattuna





KYSTINEN FIBROOSI

CFTR geenin mutaatio (mukoviskidoosi)

Kystinen fibroosi periytyy autosomissa peittyvästi

Suomessa on kaksi valtamutaatiotyyppiä, jotka yhteensä aiheuttavat noin 80 % tapauksista.

- **Mies**
  - *azoospermia, vas deferens puuttuu*
  - *Kivesbiopsia ja mikrohedelmöitys*
- **Nainen:**
  - *cervix lima hyvin paksu ja sitkeä – siittiöiden penetraatio vaikeaa, tubien toiminta mahdollisesti häiriytynyt*
  - *Vaikeissa tapauksissa malabsorption seurauksena kuukautishäiriöitä*
  - *Inseminaatio tai IVF*

SIDEKUDOSSAIRAUDET



NIVELREUMA

Jawaheer D. Arthritis Rheum 2011

- Tanskan syntymäkohorttitutkimus 1996-2002 ja sairaaloiden rekisteritiedot
- Reumaatikoilla oli enemmän lapsettomuushoitoja verrattuna kontrolleihin 9,8% versus 7.6%
- Heillä raskaaksi tuleminen kesti suuremmalla todennäköisyydellä yli 12 kk (25,0% versus 15,6%), OR 1.6 95%CI 1.0-2.4
- Eli **reumaan liittyy naisella jkv alentunut hedelmällisyys**

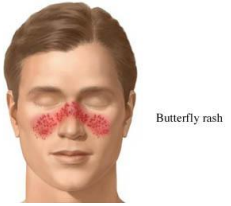
MAHDOLLISIA SYITÄ

- **Prostaglandiini-inhibiittorit** estävät ovulaation, ns LUF syndrooma
- **Lääkitys:** leflunomidi ja MTX kontraindisoituja, TNFα-estäjät mahdollisia, eivät kuitenkaan suositeltavia

Martinez Lopez JA. Clin Exp Rheumatol 2009

- 101 naista, joilla oli käytössä MTX (5-25mg/vk) hedelmöittymisestä raskauden ensimmäiselle trimesterille: 23%lle keskenmeno, 66% synnytti ja näistä 55%lla malformaatio

SLE ELI LUPUS ERYTHEMATOSUS



SLE potilailla kontrolleja enemmän infertiliteettiä

SYYT:

- Ikä, jkv iäkkäämpiä kuin keskimäärin raskaaksi tulevat. Suositellaan odottamaan 6 kk taudin rauhoituttua ennen raskaussuunnitelmia
- **Kuukautishäiriöt yleisiä**:
- 53%lla <40 –vuotiaista SLE naisista, joilla ei ole käytössä alkyloivia lääkkeitä liittyy taudin aktiivisuuteen.
- <18 –vuotiailla myös taudin aktiivissa vaiheessa amenorreaperiodeja, joiden aikana FSH on normaali/matala
- Menorrhagia – trombosytopenia, anti-koagulanttihoito

POF JA SLE

POF:

- liittyy joko **autoimmuunitautiin**
  - *Perussairauteen liittyy antiCL vasta-aineita, ovariovasta-aineita, joista voi seurata tilapäinen amenorrhea ja FSHn nousu.*
- tai sen hoitona käytettyihin **alkyloiviin aineisiin,** lähinnä syklofosfamidiin

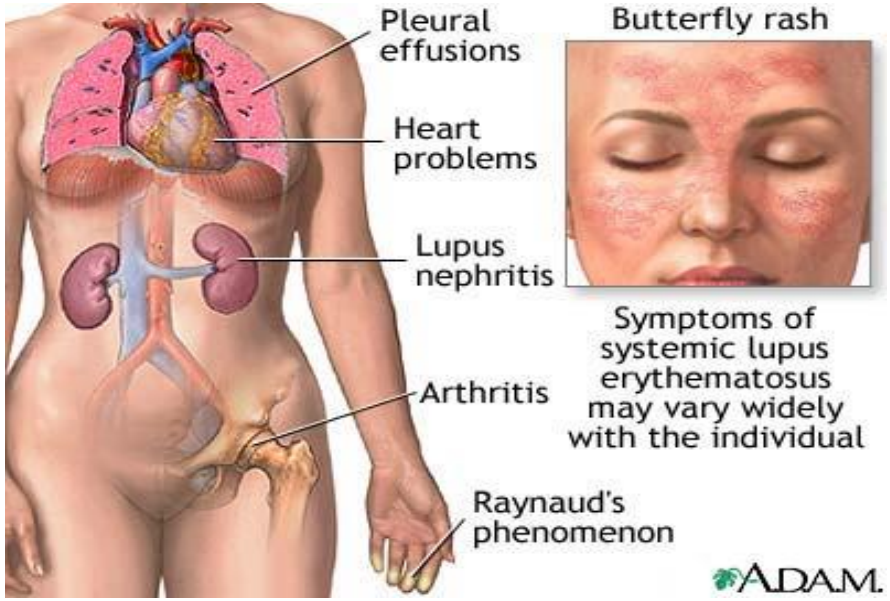
Syklofosfamidi vähentää ovarioreserviä

- *Potilaan ikä (<30 v,), kumulatiivinen annos (<7gr), lyhyt alle 6 kuukauden i.v. pulssihoito pienentävät lääkityksen aiheuttamaa POF riskiä*

MIEHEN HEDELMÄLLISYYS JA SLE

- Kivesten koko pienempi ja FSH ja LH tasot korkeammat ja inhibiini B tasot matalammat SLE potilailla viitaten tubulus seminiferusten vaurioon (**Suehiro 2008**)
- Siittiövasta-aineet yleisiä (merkitys?)
- SLE miehillä 14 kertaa todennäköisempää sairastaa Klinefelterin oireyhtymää (47 XXY), johon usein liittyy azoospermia

SLE JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET



SLE JA LIITÄNNÄISSAIRAUDET

Ristiriitaisia tuloksia endometrioosin ja SLEn välisestä yhteydestä (**Sinali 2002, Matorras 2007**)

Hashimoton tyreoidiitti voi liittyä SLEhen (**Biro 2006**)

Alttius PIDlle suurempi (**Berkun 2009**)

Lupus nefriitti

- 30-75%lla SLE potilaista
- Kr. munuaisten vajaatoiminta
- Hypothalamus-hypofyysitason häiriö
- Miehillä erektiohäiriöitä ja spermatogeneesin heikkenemistä
- Naisilla anovulaatio, hyperprolaktinemia

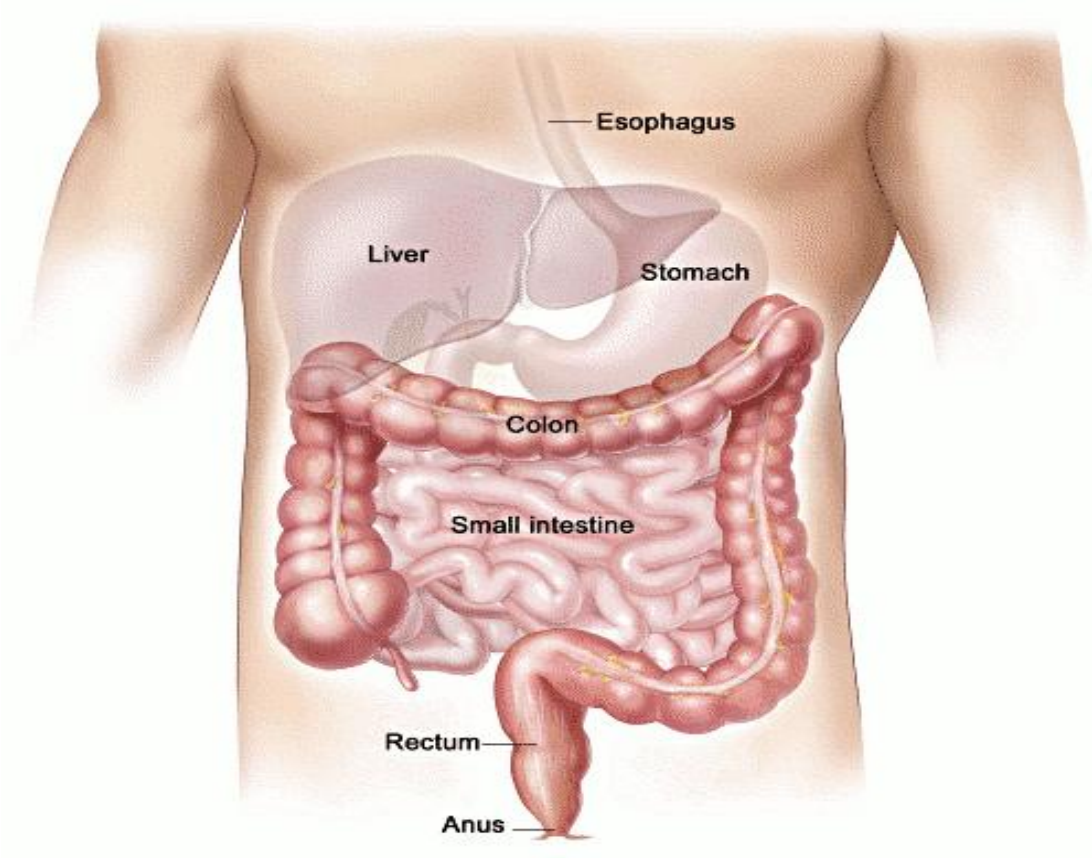
APS (ANTIFOSFOLIPIDIVASTA-AINEOIREYHTYMÄ) ELI HUGHES`SYNDROME)

- N.30%LLA POTILAISTA
- Altistaa keskenmenolle, sikiökuolemille, sikiön kasvuretardaatiolle ja tromboembolisille komplikaatioille
- Vaikuttavat hedelmöittymiseen ja alkion kiinnittymiseen ja mahdollisesti POFin ilmaantumiseen (**Quenby 2005, Sebire 2002**)

IVF hoidossa muistettava

- 1) alttius tromboembolisille tapahtumille (LMWH)
- 2) estrogeenitason nousu voi aiheuttaa taudin aktivoitumisen (varovainen stimulaatio)
- 3) FET sykleissä joko luonnollinen kierto tai transdermaaliset valmisteet

SUOLISTOSAIRAUDET



KROONISET SUOLISTOTULEHDUKSET (MB CROHN, COLITIS ULCEROSA)

- Fertiliteetti ei poikkea muusta väestöstä
- Enemmän raskauskomplikaatioita liittyen perussairauden aktivoitumiseen
- Enemmän infertiliteettiä niillä, joille on tehty ileoanaalinen anastomoosi

(Mountifield 2009, Mahadevan 2011)

- **<u>TNFα-estäjä lääkitys</u>**
  - *hedelmöittymisen ja alkuraskauden aikana (2. trimesterin loppuun asti) mahdollista sekä miehillä että naisilla*
- **<u>Salazopyriinilääkitys</u>**
  - *miehellä heikentää sperman laatua*



KELIAKIA

Suomessa prevalenssi on n. 2 prosentti väestöstä ja naisia on 60-70%

Positiivinen sukuanamneesi riskitekijä

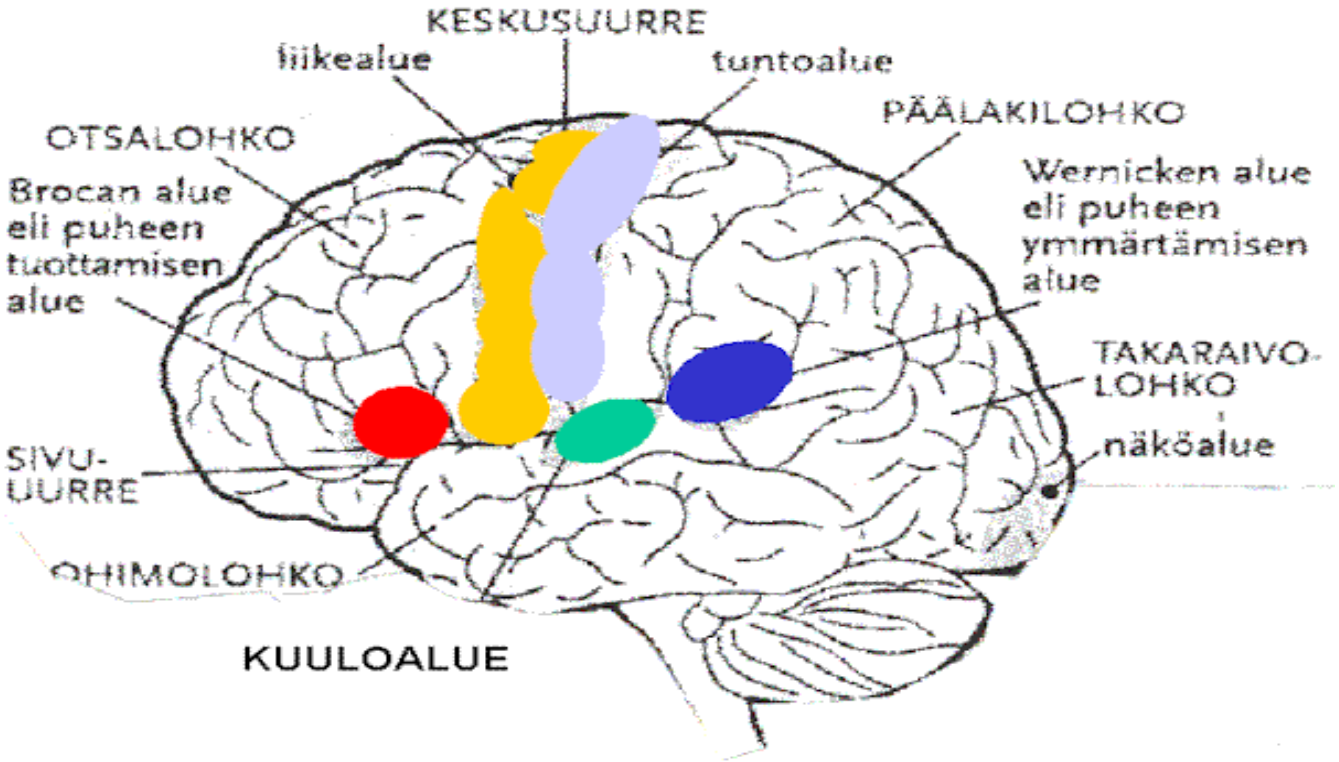
Vain puolella suolistoperäisiä oireita

Alttius muihinkin autoimmuunisairauksiin

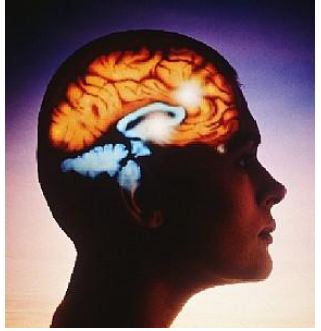
Diagnosoimaton keliakia ja infertiliteetti

- Insidenssi 1-3.6%
- Erityisesti selittämätön infertiliteetti , insidenssi 0.8-5.5%
- Toistuvat keskenmenot, insidenssi: Suomi 0.6%, muut 6.8%

KESKUSHERMOSTON SAIRAUDET



EPILEPSIA



- **Temporaalilohkon mediaaliosista** lähtevä kohtaus vaikuttaa hypothalamukseen ja muuttaa gonadotropiinien eritystä
- **Hypogonadotrooppinen amenorrhea** on yleisimpiä epilepsiaan (oikean temporaalilohkon) liittyviä kuukautishäiriöitä
- **PCOS** tyyppinen tilanne , samoin kuin **katameniaalinen** epilepsia liittyvät vasemman temporaalilohkon epilepsiaan
- Miehillä on todettu poikkeava LHn pulsoiva eritys temporaaliepilepsiassa (**Quigg 2006**)

EPILEPSIA JA KUUKAUTISKIERTO

POF

- yleisempi kuin muulla väestöllä 14% versus 3.7% (**Klein 2001**), assosioitui pitkäaikaiseen vaikeahoitoiseen tautiin ja katameniaaliseen oireiluun
- Epileptikoilla **menopaussi-ikä** on alhaisempi kuin kontrolleilla (47 versus 51.4)(**Harden 2003**)

PCOS

- yleisempi epileptikoilla,liittyen sairauteen
- Valproaatti lisää PCOSn insidenssiä
- Jos anamneesin, statuksen ja oireiden perusteella on PCOS, ei valproaattia ole syytä aloittaa
- **Prolaktiini** on usein koholla kohtauksien jälkeen

EPILEPSIA JA MIES

Jopa 90 prosentilla epileptikko miehistä siemennesteen laatu alentunut (**Herzog 2009**)

- Antiepileptiset lääkkeet , erityisesti karbamatsepiini, lisäävät SHBG määrää, jolloin vapaan testosteronin osuus pienenee, ja tästä seuraa siemennesteen laadun heikkeneminen ja libidon lasku

Uudet antiepileptit ovat tässä suhteessa parempia



EPILEPSIA JA HEDELMÄLLISYYS

Artama 2004:

- syntymäluvut olivat keskimääräistä matalammat epileptikko miehillä (HR 0.58, CI 0.54-0.62) ja naisilla (HR 0.88 CI 0.83-0.93)
- Vastaavaa ei todettu Islantilaisessa tutkimuksessa
- Englannissa 33% epileptikoista ei halunnut lapsia

Epilepsialääkityksen oltava hyvässä tasapainossa

Infertiliteetin hormonaaliset syyt selvitettävä

Foolihappolisä 4 mg aloitettava jo ennen raskaussuunitelmia

Katameniaalisessa epilepsiassa estrogeeni altistaa ja progesteroni inhiboi kohtauksia

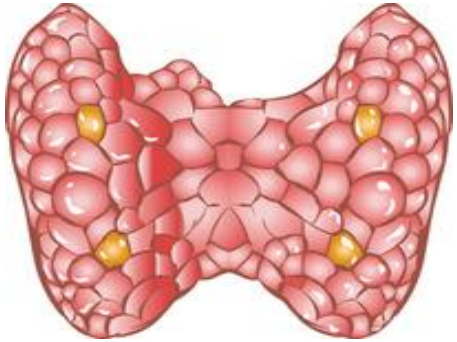


MS-TAUTI

- Raskaushistoria ei liity MS-taudin puhkeamiseen , eikä MS sinänsä altista infertiliteetille (**Nielsen 2011)**
- MS-potilailla enemmän inseminaatiohoito raskauksia 3/61 (4.9%), syntymärekisteri 0.9%(**Jalkanen 2010)**
- Matala estrogeenitaso voi laukaista taudin aktivoitumisen – muistettava IVF hoitoprotokollaa valittaessa

- Miehillä sairauden seurauksena voi esiintyä retrograadinen ejakulaatio
  - *Hoitona virtsan alkalisointi ja inseminaatio tai ICSI*

KILPIRAUHASEN SAIRAUDET



KILPIRAUHANEN JA MIES

- Kilpirauhasen toiminta vaikuttaa kiveksien kehitykseen ja toimintaan
- Kilpirauhassairaudet heikentävät siemennesteen laatua (määrä, siittiötiheys ja liikkuvuus), vaikuttavat erektioon ja kiveksien kokoon
- Kilpirauhassairauden hoito palauttaa spermatogeneesin ja erektion ennalleen

(Rajender 2011)



NAINEN JA KILPIRAUHANEN

Hoitamattomat kilpirauhassairaudet alentavat hedelmällisyyttä, lisäävät keskenmenojen määrää

Hypertyreoosi (Gravesin tauti)

- hoidettava ennen raskautta
- Jos kilpirauhanen leikattu/ radiojodihoidettu, tyroksiiniannoksen oltava kohdallaan
- TSH reseptorivasta-ainetasoja seurattava raskausaikana – jos yli kolminkertaiset normaaliarvoihin - riski sikiön hypertyreoosista
- Karbimatsoli (myöhemmin raskauden aikana) tai propyylitiourasiili (alkuraskaus) hoitona
- Miehen radiojodihoito ei vaikuta hedelmällisyyteen

HYPOTYREOOSI

Poppe 2006:

- Infertiileillä naisilla esiintyy normaalia enemmän kilpirauhasvasta-aineita
- Vasta-aineet eivät häiritse implantaatiota, ja siksi raskausluvut hedelmöityshoidoissa ovat normaalit, mutta ensimmäisellä trimesterillä keskenmenon riski on suurentunut
- Jos on vasta-aineita, COH vaikuttaa kilpirauhasen toimintaan, siksi näiden potilaiden kilpirauhasarvoja on seurattava raskausaikana
- Jos todetaan hypotyreoosi, hoito on aloitettava jo ennen hedelmöityshoitoa,
- TSH tavoite <2.5, jos >1.2 lisää annosta kun raskaus alkaa

KILPIRAUHASVASTA-AINEET

- Ei ole konsensusta, pitäisikö tyroksiini aloittaa eutyreoottisilla naisilla joilla on vasta-aineita jo ennen raskautta

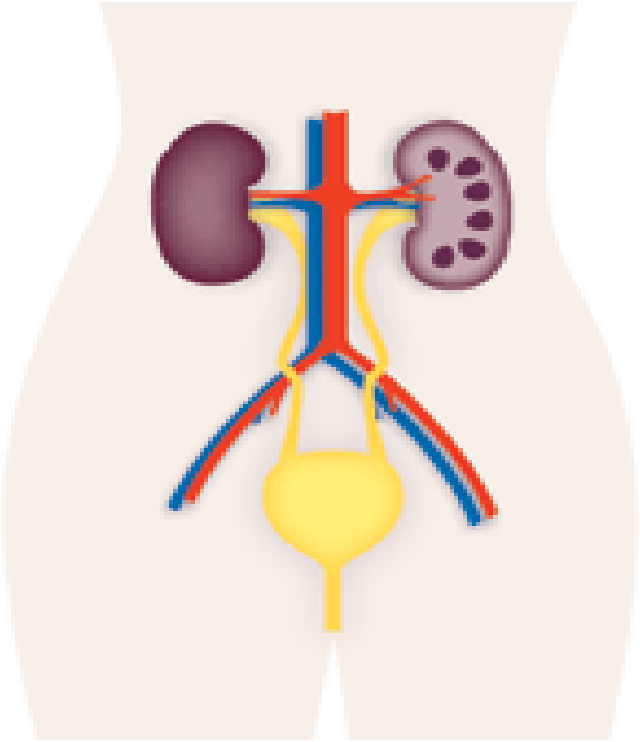
Kim CH, FS 2011

- 64 infertiiliä naista, joilla TSH>4.5, t4v normaali. Puolelle aloitettiin 50ug tyroksiinia, puolelle placebo
- Ei eroa kliinisten raskauksien määrissä, tyroksiiniryhmässä alkioiden laatu parempi, keskenmenoja vähemmän ja synnytykseen johtaneita hoitoja merkittävästi enemmän
- Tyroksiini parantaa hoidon tuloksia subkliinisessä hypotyreoosissa

Reh FS 2011:

- TSH tasot olivat vähän korkeammat niillä joilla oli vasta-aineita, mutta TSH pysyi kohtuullisena 5. raskausviikolle asti – tyroksiinilisää ei näyttänyt tarvittavan

MUNUAISSAIRAUDET



MUNUAINEN JA HEDELMÄLLISYYS

Munuaisen toiminnan heikkenemiseen liittyy kuukautishäiriöitä

- Syynä on prolaktiinin kohoaminen ja loppuvaiheen vajaatoimintaan liittyy amenorrhea
- Munuaissiirron jälkeen prolaktiinitaso normaalistuu ja kierto ja hedelmällisyys palautuu, joskin on matalampi kuin vertailuväestöllä
- Munuaissiirron jälkeen hedelmöityshoidot mahdollisia – varovaisuus munasolukeräyksessä

MIES JA MUNUAISTEN VAJAATOIMINTA

<u>Autosomaalinen dominantti munuaisten polykystinen tauti (ADPKD)</u>

- miehillä liittyy ductus ejakulatoriuksen ja seminaalivesikkeleiden kystia, nekrospermiaa ja liikkumattomia siittiöitä (**Vora 2008**)

Uremia-potilailla siemennesteen laatu heikentynyt voimakkaasti,

- paranee munuaissiirron jälkeen
- kahden vuoden kuluttua palautuu lähes normaaliksi (**Xu 2009**)



PSYKIATRISET SAIRAUDET



LÄÄKKEET JA FERTILITEETTI

Neuroleptit

- hyperprolaktinemia – oligo/amenorrhea naisilla – oligoastenozoospermia ja erektiohäiriöt miehellä
- Lääkityksen vaihtaminen yhteistyössä psykiatrin kanssa

Masennuslääkkeet

- ei vaikutusta hedelmällisyyteen

Maanisdepressiivinen sairaus

- litium – ei suositella raskautta

ANOREKSIA

- **Hypogonadotrooppinen amenorrhea**
- Painon normaalistumisen jälkeen kestää **ad kaksi vuotta** ennen kuin ovulatoriset kierrot palaavat
- Jos on aihetta aloittaa lapsettomuushoidot
  - *huomioitava LH hormonin tarve stimulaatiossa*



MITÄ PITÄISI TEHDÄ…..

- Hyvä anamneesi
- Perussairaus voi heikentää hedelmällisyyttä
- Joskus krooninen sairaus löytyy infertiliteettitutkimusten yhteydessä
- Pitkäaikaissairaus mahdollisimman rauhallisessa vaiheessa ennen hoitojen aloittamista
- Konsultoi asiantuntijaa!
- Yksilöllinen hoidon ja lääkityksen valitseminen
- Monisikiöraskauksien välttäminen